

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA



**Carga de Mortalidade do Diabetes, Risco de Desenvolver
Diabetes ao Longo da Vida e Anos de Vida Perdidos
Devido ao Diabetes na População Brasileira**

Paula Andreghetto Bracco

Orientador: Prof. Dr. Bruce Bartholow Duncan

Porto Alegre, 2019

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA



TESE DE DOUTORADO

**Carga de Mortalidade do Diabetes, Risco de Desenvolver Diabetes ao
Longo da Vida e Anos de Vida Perdidos Devido ao Diabetes na
População Brasileira**

Paula Andreghetto Bracco

Orientador: Prof. Dr. Bruce Bartholow Duncan

A apresentação desta tese é exigência do
Programa de Pós-graduação em
Epidemiologia, Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, para obtenção do título de
Doutor

Porto Alegre, Brasil

2019

BANCA EXAMINADORA

Dr. Edward Gregg, Epidemiology and Statistics Branch, Division of Diabetes Translation – Center of Disease Control and Prevention (CDC), Atlanta, USA.

Dr. Ralph Brinks, Hiller Research Unit of Rheumatology, Medical Faculty of the University Hospital Düsseldorf, Düsseldorf, Germany.

Dr. Rodrigo Reis, Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil.

MENSAGEM

“Tudo em nós está em nosso conceito do mundo; modificar o nosso conceito do mundo é modificar o mundo para nós, isto é, é modificar o mundo, pois ele nunca será, para nós, senão o que é para nós.”

Fernando Pessoa – Livro do Desassossego

AGRADECIMENTOS

Eu acredito que nada na vida conquistamos sozinhos. A qualidade de um trabalho é proporcional à quantidade de suporte, auxílio e contribuições que o mesmo obteve. Nesse quesito eu tive muita sorte, pois pude contar com amigos, familiares colegas e orientadores maravilhosos.

Agradeço ao meu marido Bernardo pelo apoio incondicional, pelas nulas reclamações aos finais de semana que precisei passar na frente do computador, por aguentar a distância quando fui passar 8 meses nos Estados Unidos e por me mostrar que amor é incentivar o crescimento e vibrar com as conquistas do outro. Agradeço aos meus pais por me prover um ambiente repleto de amor e segurança que me permitiu sempre seguir meu sonho de fazer pesquisa, profissão tão cheia de desafios e incertezas no Brasil.

Agradeço aos meus amigos, minhas válvulas de escape pessoais. Obrigada por me ouvirem por horas falar sobre um assunto que muitas vezes vocês nem tinham ideia do que se tratava, mas sabiam que o meu desabafo naquele momento era necessário.

Agradeço à Equipe de Estatística do ELSA-Brasil, especialmente às meninas Nati, Scheine e Lu, vocês tornam o trabalho e a rotina leve e sou muito grata de compartilhar meu dia-a-dia com vocês. Agradeço ao professor Álvaro Vigo, fonte inesgotável de apoio e amizade, seja discutindo problemas de análises ou objetivos de vida.

Agradeço aos orientadores que tive durante meu tempo no CDC, em especial Ed e Debby, vocês fizeram essa experiência ser extremamente valiosa.

Agradeço aos professores Bruce Duncan e Maria Inês Schmidt, obrigada por me acolherem no ELSA, pela oportunidade e por toda a orientação e suporte na realização desse trabalho, vocês são meus exemplos quando penso na pessoa e profissional que desejo me tornar.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	8
RESUMO	9
ABSTRACT	12
APRESENTAÇÃO	15
INTRODUÇÃO.....	16
REVISÃO DA LITERATURA	18
DIABETES.....	18
TIPOS DE DIABETES.....	18
COMPLICAÇÕES DO DIABETES.....	19
GASTOS COM DIABETES	20
PREVENÇÃO DO DIABETES	21
DIABETES NO CONTEXTO DA SAÚDE GLOBAL.....	23
SITUAÇÃO BRASILEIRA	25
CARGA DO DIABETES.....	26
EXCESSO DE MORTE DEVIDO AO DIABETES.....	27
LIFETIME RISK E YEARS OF LIFE LOST	28
OBJETIVOS	30
MÉTODO	31
DADOS UTILIZADOS	31
1. <i>ELSA-Brasil: Razão de taxas de mortalidade.....</i>	<i>31</i>
2. <i>PNS: Prevalência de Diabetes</i>	<i>32</i>
3. <i>VIGITEL: Prevalência e Incidência de Diabetes.....</i>	<i>32</i>
4. <i>IBGE: Mortalidade e Projeção Populacional.....</i>	<i>33</i>
CALCULANDO O EXCESSO DE MORTE DEVIDO AO DIABETES.....	34
CALCULANDO O LIFETIME RISK E YEARS OF LIFE LOST.....	37
1. <i>Risco ao Longo da Vida (Lifetime Risk).....</i>	<i>38</i>
2. <i>Anos de Vida Perdidos (Years of Life Lost)</i>	<i>38</i>
3. <i>Intervalo de Confiança.....</i>	<i>40</i>

REFERÊNCIAS	41
ARTIGO 1	44
ARTIGO 2.....	67
CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	91

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADA – *American Diabetes Association*

CAB – Caderno de Atenção Básica

CDC – *Center of Disease Control*

DI – Dólar Internacional

DPS – *Finnish Diabetes Prevention Study*

DPP – *Diabetes Prevention Program*

IDF – International Diabetes Federation

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

GBD – *Global Burden of Disease*

NCD-RisC – *Non Communicable Disease Risk Factor Collaboration*

OMS – Organização Mundial da Saúde

PNS – Pesquisa Nacional de Saúde

SIM – Sistema de Informação de Mortalidade

SUS – Sistema Único de Saúde

VIGITEL - Sistema de vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico

YLL – *Years of Life Lost*

YLD – *Years Lived with Disease*

WHO – World Health Organization

RESUMO

Introdução: Assim como na maioria dos países de baixa e média renda, a carga do diabetes no Brasil hoje se baseia em estimativas de prevalência auto referida e de mortalidade a partir de certificados de óbitos. A subjetividade na informação da causa de morte nos certificados de óbito, especialmente no contexto de doenças crônicas, é uma limitação para a correta estimação da carga de mortalidade do diabetes. Estatísticas mais sofisticadas e intuitivas para descrever a carga de doenças muitas vezes não estão disponíveis por falta de dados adequados. No contexto brasileiro, é possível combinar dados epidemiológicos provenientes de inquéritos populacionais, estatísticas nacionais e estudos longitudinais e adaptar os cálculos para obter estimativas importantes de excesso de mortalidade na população brasileira atribuível ao diabetes, o risco ao longo da vida de desenvolver diabetes e os anos de vida perdidos devido ao diabetes.

Objetivos: Obter estatísticas de representatividade nacional que informem de forma mais sofisticada e intuitiva a carga do diabetes na população brasileira: Estimar para a população brasileira o número de mortes no Brasil que poderiam ter sido evitadas se a mortalidade entre indivíduos com e sem diabetes fosse a mesma, e a proporção do total de mortes que poderia ser atribuído ao diabetes no ano de 2013; E em uma perspectiva mais relacionável ao indivíduo, estimar o risco de desenvolver diabetes ao longo da vida (*lifetime risk*) e os anos de vida perdido devido ao diabetes (*years of life lost*) com base em dados populacionais de 2011 e 2012.

Métodos: Para estimar o excesso de mortalidade devido ao diabetes na população brasileira em 2013 foram utilizados além de estatísticas nacionais (IBGE, SIM e DATASUS), a prevalência de diabetes auto referida com dados da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) e taxas

de mortalidade para pessoas com e sem diabetes obtidas a partir da razão de taxa de mortalidade calculada com dados do Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto (ELSA-Brasil). O número absoluto de mortes atribuíveis ao diabetes foi calculado pela diferença do número de mortes resultantes da aplicação de cada taxa de mortalidade (de pessoas com e sem diabetes). A fração atribuível populacional é a proporção que as mortes devido ao diabetes representaram no total de mortes no Brasil em 2013. Para o cálculo do risco ao longo da vida de desenvolver diabetes e os anos de vida perdido devido à doença foi aplicado o modelo 'Illness-death'. A incidência de diabetes foi estimada a partir dos dados do sistema de vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico (VIGITEL) dos anos 2011 e 2016. As taxas de mortalidade para esses anos também foram derivadas da razão de taxas de mortalidade do ELSA-Brasil aplicadas a taxa de mortalidade total de cada ano disponível no SIM. O risco de vida estima a probabilidade de um indivíduo saudável em uma determinada idade desenvolver diabetes no seu tempo de vida restante e para estima-lo modelamos a incidência do diabetes e a taxa de mortalidade dos indivíduos sem diabetes. Para os anos de vida perdidos, que compara a expectativa de vida daqueles com e sem diabetes em uma mesma idade, adicionamos ao modelo a taxa de mortalidade dos indivíduos com diabetes.

Resultados: Em 2013, entre indivíduos de 35 a 80 anos, 65,581 mortes, aproximadamente 9% do total de mortes daquele ano, poderiam ter sido evitadas se a taxa de mortalidade fosse a mesma entre indivíduos com e sem diabetes, sendo a proporção de mortes devido ao diabetes maior em homens (10.5%) do que em mulheres (7.2%). Pelos certificados de óbito de 2013, a proporção de mortes com diabetes como causa principal foi de 5%, e com menção de diabetes em qualquer linha do certificado foi de 10%, similar aos nossos resultados. Análises de sensibilidade demonstraram que, se considerarmos a proporção de diabetes não diagnosticada, a proporção de mortes atribuíveis ao diabetes em 2013 chega a 14% e nesse cenário ela é maior em mulheres (15.1%) do que em homens (13.7%). O risco de desenvolver

diabetes, considerando indivíduos saudáveis aos 35 anos, foi maior em mulheres enquanto que os anos de vida perdido foram maiores no sexo masculino. Os resultados foram bastante semelhantes entre os anos de 2011 e 2016. Para os dados de 2016, uma mulher de 35 anos tem um risco de 41.3% de desenvolver diabetes antes de chegar aos 80 anos em homens esse risco é de 28%. Considerando uma expectativa de vida de 80 anos para aqueles sem diabetes, um homem diagnosticado com diabetes aos 35 anos perde 6.2 anos de vida, enquanto uma mulher perde 3.2 anos.

Conclusão: Os dados desse trabalho são estimativas de representatividade nacional inéditas para o contexto brasileiro. A carga de mortalidade do diabetes até o momento só havia sido estimada por meio de certificados de óbitos, os quais, pelos nossos resultados podem subestimar a importância da diabetes. Nós observamos que a carga de mortalidade do diabetes no Brasil é relevante, e é especialmente alta quando consideramos a proporção de diabetes não diagnosticado. Os resultados de risco de desenvolver diabetes ao longo da vida e anos de vida perdido devido ao diabetes fornecem estimativas de fácil compressão e consideradas mais facilmente relacionáveis ao indivíduo, e por isso são consideradas úteis no contexto de educação em saúde e tomada de decisões. Os altos riscos e perda de vida observados enfatizam a importância de políticas de prevenção efetivas.

Palavras-chaves: Diabetes *Mellitus*, Mortalidade, Risco ao Longo da Vida, Anos de Vida Perdidos.

ABSTRACT

Introduction: As in most low- and middle-income countries, the information about the burden of diabetes in Brazil today is based on self-reported prevalence from national surveys and on mortality from death certificates. The subjectivity in the information of death certificates, especially in the context of the well-documented multi-causality of common chronic diseases, is a limitation for the correct estimation of the mortality burden of diabetes. In addition, more sophisticated and intuitive statistics to describe the burden of the disease are often not available due to the lack of proper data. In the Brazilian context, it is possible to combine epidemiological data from national surveys, national statistics and longitudinal studies and adapt them to obtain important estimates: the excess mortality attributable to diabetes, the lifetime risk of developing diabetes, and the years of life lost due to diabetes.

Aims: Obtain more sophisticated and intuitive national representative statistics that describe the burden of diabetes in the Brazilian population. First, estimate the number of deaths in Brazil that could have been prevented if the mortality among individuals with and without diabetes were the same and the proportion of total deaths that could be attributed to diabetes, in the year 2013. Second, from a more individual perspective, estimate the lifetime risk of developing diabetes and the years of life lost due to diabetes based on population data for the years 2011 and 2012.

Methods: We obtained diabetes prevalence from the Brazilian National Health Survey (PNS). We calculated the mortality rate for people with and without diabetes using the mortality rate ratio from ELSA-Brasil, a large, ongoing cohort study, and the all-cause mortality for the year 2013, the latter obtained from the Brazilian mortality information system. The absolute number of deaths associated with diabetes was calculated as the difference in the numbers of deaths resulting from each mortality rate. Population-attributable fraction was the proportion that the total deaths due

to diabetes. We applied the illness-death model to obtain the lifetime risk and the years of life lost. We estimated incidence rates based on the Brazilian risk factor surveillance system (VIGITEL) using data from 2011 and 2016. For the lifetime risk calculation, we inputted these age- and sex-specific diabetes incidence rates and the mortality rate of those without diabetes in the population. For years of life lost, which compares the life expectancy of people with and without diabetes, we additionally input diabetes mortality rate.

Results: In 2013, 65,581 deaths, approximately 9% of all deaths between the ages of 35-80, could have been prevented if the mortality rate were the same between those with and without known diabetes. A higher proportion of deaths was due to diabetes for men (10.5%) than for women (7.2%). From death certificates information, the proportion of deaths with diabetes as the underlying cause was 5%, and with diabetes listed anywhere on the death certificate was 10%, this latter similar to our results. The risk of developing diabetes, considering healthy individuals at age 35, was higher in women, while the years of life lost were greater in men. The results were quite similar between the years 2011 and 2016. For the 2016 data, a 35-year-old woman has a 41.3% risk of developing diabetes before reaching age 80, in men that risk is 28%. Considering a life expectancy of 80 years for those without diabetes, a man diagnosed with diabetes at age 35 loses 6.2 years of life, while a woman loses 3.2 years.

Conclusion: This first report of the diabetes mortality burden in Brazil based on means other than death certificates suggests that mere estimates of prevalence and of mortality based only on death certificate information, underestimate the importance of diabetes. We found that the mortality burden of diabetes in Brazil approximately 50% greater in women and 100% greater in men than that reported in official statistics, and even higher if we consider the proportion of undiagnosed diabetes. More than a quarter of Brazilian men aged 35, and 4 in 10 similarly aged Brazilian are at risk of developing diabetes if they live to be 80. This lifetime risk of developing

diabetes and the appreciable number of years of life lost due to diabetes are metrics of easy comprehension, and may be of use in health education and decision-making. The large risks and losses we found emphasize the importance of effective prevention policies.

Keywords: Diabetes *Mellitus*, Mortality, Lifetime Risk, Years of Life Lost.

APRESENTAÇÃO

Esse trabalho consiste na tese de doutorado intitulada “Carga de Mortalidade do Diabetes, Risco de Desenvolver Diabetes ao Longo da Vida e Anos de Vida Perdidos Devido ao Diabetes na População Brasileira” que será apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, no dia 21 de fevereiro de 2019. O trabalho é apresentado em cinco partes, na ordem que segue:

1. Introdução, Revisão da Literatura, Objetivos
2. Métodos: fonte dos dados e descrição das fórmulas utilizadas
3. Artigo 1: **A Nationwide Analysis of the Excess Death Attributable to Diabetes in Brazil**
4. Artigo 2: **Lifetime risk of developing diabetes and years of life lost due to diabetes in Brazil: Estimates for the years 2011 and 2016.**
5. Conclusões e Considerações Finais

INTRODUÇÃO

De acordo com o *International Diabetes Federation* (IDF), na América Central e América do Sul para o ano de 2017, foi estimado que 26 milhões de indivíduos vivem com diabetes, e que 2 em cada 5 pessoas possuíam diabetes não diagnosticado. Desses 26 milhões, o maior número de indivíduos com a doença encontra-se no Brasil: 12.5 milhões, o que representa uma prevalência de 8.1%. (1). Pelas estimativas do *Global Burden of Disease* (GBD) acredita-se que entre 2010 e 2015 o número de indivíduos com a doença no Brasil cresceu aproximadamente 450 mil por ano (2). O Brasil vem melhorando cada vez mais os sistemas de vigilância e inquéritos nacionais de saúde, objetivando estudos que esclareçam os fatores de risco, a prevalência e a carga das doenças crônicas, entre elas o diabetes. Segundo a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) a prevalência auto relatada de diabetes foi 6.2% no Brasil em adultos acima de 18 anos em 2013 (3). As estimativas de prevalência pelo sistema de vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico (VIGITEL) para adultos de 18 anos de idade ou mais, também são semelhantes e concordam com a tendência mundial de crescimento, com a prevalência de diabetes auto relatada estimada em 6.3% em 2010, crescendo para 6.9% em 2013 e 7.6% em 2017 (4).

No entanto, a carga representada por uma doença pode ser expressa não apenas por estimativas de prevalência, mas também a partir do risco de desenvolver a doença ao longo da vida, dados de mortalidade, morbidade (anos vividos com incapacidade), anos de vida perdido ajustados por incapacidade (DALY) e perda, em anos de vida e expectativa de vida, decorrentes da doença. Para a maioria dos países desenvolvidos as estimativas mais sofisticadas sobre a carga do diabetes estão disponíveis a partir de estudos epidemiológicos e pesquisas com representatividade nacional. Esse não é o caso para o Brasil, assim como para a maioria dos países de média e baixa renda. Apesar de institutos como o IDF e o GBD proverem estatísticas importantes a respeito da incidência do diabetes, mortalidade, anos de vida perdido, morbidade

e DALY, no contexto de países em desenvolvimento esses resultados são em grande parte resultados de extrapolações e interpolações a partir de estatísticas demográficas nacionais, estudos em subpopulações locais e estudos em países considerados semelhantes. No entanto, cada país tem suas características étnicas, culturais, demográficas e de saúde pública.

O excesso de morte devido ao diabetes é o número de mortes, em um período de tempo, que poderia ter sido evitado se a taxa de mortalidade fosse igual entre indivíduos com e sem diabetes. No Brasil até o momento, as estatísticas de mortalidade devido ao diabetes se baseiam nas informações dos certificados de óbitos (5). Estimar a carga de mortalidade do diabetes a partir dos certificados de óbito é desafiador e consideravelmente menos sensível quando comparado com informações provenientes de pesquisas ou até mesmo dados administrativos (6), pois mesmo quando as informações estão completas nos certificados de óbito, a definição de causa da morte é muitas vezes subjetiva.

A estimativa de *lifetime risk* (risco ao longo da vida) expressa a probabilidade de um indivíduo sem diabetes desenvolver a condição antes de uma determinada idade. Essa estimativa provém uma perspectiva de risco única e de fácil compreensão, o que a torna especialmente importante no contexto de saúde pública e de comunicação entre médico e paciente (7,8). O cálculo de *years of life lost* (anos de vida perdido) compara a expectativa de vida de indivíduos com e sem diabetes em uma mesma idade, admitindo que aquele sem diabetes pode adquirir a condição em algum momento (9).

Essas estatísticas caracterizam formas mais significativas de descrever a carga do diabetes na população brasileira, indo além das estimativas de prevalência e mortalidade calculada a partir dos certificados de óbito. Utilizando os dados disponíveis hoje para o Brasil, a partir dos inquéritos populacionais, estatísticas demográficas nacionais e estudos prospectivos longitudinais, é possível adaptar os cálculos para obtenção dessas estimativas, ampliando de forma significativa o conhecimento da carga do diabetes na população brasileira.

REVISÃO DA LITERATURA

Diabetes

O diabetes *mellitus* é um grupo de distúrbios metabólicos caracterizado pela hiperglicemia resultante de defeito na ação e/ou secreção de insulina. A hiperglicemia crônica está associada a uma série de complicações em diversos órgãos, tais como olhos, rins, nervos, coração e vasos sanguíneos (10).

Tipos de Diabetes

De acordo com o *International Diabetes Federation* (IDF) podemos caracterizar os três principais tipos da doença da seguinte forma: diabetes tipo 1, diabetes tipo 2 e diabetes gestacional.

O diabetes tipo 1 é causado por uma reação autoimune na qual as células de defesa do corpo atacam por engano as células beta pancreáticas, responsáveis pela produção de insulina. Esse tipo de diabetes se desenvolve de forma repentina e é dependente do uso de insulina. Os principais fatores de risco para o desenvolvimento de diabetes tipo 1 são histórico familiar de diabetes e predisposição genética (11).

O diabetes tipo 2 é o tipo mais prevalente, ocorre pela resistência à insulina adquirida e é o foco desse estudo. Além de fatores genéticos, a obesidade, baixos níveis de atividade física, entre outros hábitos de vida, tais como tabagismo e alimentação desequilibrada, são riscos conhecidos para o desenvolvimento de diabetes tipo 2. Os sintomas são mais brandos que o tipo 1, e consequentemente o diagnóstico é tardio, quando já existem evidências de complicações. No entanto, diferentemente que no diabetes tipo 1, mudanças no estilo de vida,

como melhoras da dieta, aumento da atividade física e uso de medicamentos hipoglicêmicos podem auxiliar no tratamento, não sendo necessário o uso contínuo de insulina na maioria das vezes (11).

O diabetes gestacional é caracterizado pela hiperglicemia detectada pela primeira vez durante a gestação. Mulheres com essa condição tendem a ter um aumento no risco de eventos adversos da gravidez, além de, junto com o filho, apresentar maior risco de desenvolver diabetes tipo 2 ao longo da vida (11).

O diabetes pode ser diagnosticado laboratorialmente por três exames: Glicose de jejum ≥ 126 mg/dL, glicemia pós 2h sobrecarga ≥ 200 mg/dL e hemoglobina glicada $\geq 6.5\%$. Alguns indivíduos apresentam níveis intermediários de hiperglicemia, ou seja, níveis entre aqueles considerados normais e os considerados diagnóstico de diabetes e são referidos como tendo pré-diabetes (de acordo com a American Diabetes Association, ADA) ou glicemia intermediária (de acordo com a Organização Mundial da Saúde, OMS), o que não pode ser considerado um diagnóstico e sim um fator de risco de desenvolvimento futuro de diabetes (10,12).

Complicações do diabetes

As complicações de saúde devido ao diabetes podem afetar diversos órgãos, membros e funções corporais e são as principais causas de incapacidade, diminuição da qualidade de vida e morte prematura, se manifestando de forma diferente em cada indivíduo. Usualmente, as complicações são divididas em micro e macrovasculares.

Entre as complicações microvasculares cabe ressaltar a retinopatia, a qual é uma das principais causas de cegueira e incapacidade visual, e a nefropatia, que pode levar a falência renal e ocasionalmente se tornar um evento fatal. Quanto as complicações macrovasculares, altos níveis de açúcar no sangue são responsáveis por aterosclerose que acaba por bloquear e danificar os grandes vasos, diminuindo o fluxo sanguíneo. A diminuição do fluxo sanguíneo

para os músculos cardíacos pode levar a infarto do miocárdio, baixo fluxo sanguíneo para o cérebro pode acarretar acidente vascular encefálico e fluxo sanguíneo insuficiente para os membros inferiores pode ocasionar dores e suscetibilidade a infecções (12).

O diabetes também é responsável por danos nos nervos, e, dependendo do tipo de neuropatia e dos nervos afetados, diferentes sintomas podem aparecer, sendo os primeiros geralmente tontura e/ou dor nos pés. Fraqueza, perda de sensibilidade nos membros, problemas digestivos e impotência sexual são demais sintomas ocasionados pela neuropatia diabética (12).

Novos estudos têm demonstrado que o diabetes também está associado com mortes por doenças não vasculares, tais como cânceres (especialmente hepático, de pâncreas, de ovário, colo retal, pulmonar, de bexiga e de mama), doenças infecciosas, causas externas, transtornos do sistema nervoso, suicídio e transtornos degenerativos (13). Evidenciando que a carga de mortalidade do diabetes e sua associação com a diminuição da expectativa de vida pode ser ainda maior.

Gastos com Diabetes

Acredita-se que os gastos dos governos com as doenças crônicas e as complicações associadas constituam um dos maiores desafios ao desenvolvimento mundial no século 21, especialmente para os países de média e baixa renda (14). O custo total estimado para indivíduos com diagnóstico de diabetes nos Estados Unidos em 2012 foi de 245 bilhões de dólares (\$176 bilhões gastos com despesas médias e \$69 bilhões com redução da produtividade dos adultos devido à doença) (15). Em 2015, os gastos mundiais com saúde para o tratamento do diabetes foram estimados entre 795 e 1.404 bilhões de dólares internacionais (DI). Uma média de 1.917 a 3.386 DI foi gasto por pessoa com diabetes no tratamento e manuseio da doença, e é importante considerar que indivíduos que moram em países de média

e baixa renda, em comparação com aqueles que vivem em países desenvolvidos, no geral tem menos acessos aos serviços públicos de saúde ou bons planos de saúde e acabam tendo que despendar mais do seu rendimento com serviços médicos (11).

O Brasil gasta pelo menos 29.2 bilhões de DI com indivíduos com diabetes (11). Um estudo conduzido com dados do SUS entre 2008 e 2010 inferiu que de 8.1% a 12.2% das hospitalizações nos serviços de saúde público eram devido ao diabetes e o custo ao SUS de cada hospitalização variou de 1.302 a 1.315 reais. Dessas hospitalizações, 10.3% eram devido diretamente ao diabetes, 36.6% devido às complicações crônicas associadas aos diabetes e 53.1% a excesso de internação em pacientes com diabetes devido a condições médicas gerais (16). Esses dados revelam a carga econômica que a doença representa e, com a tendência mundial de aumento da prevalência de diabetes, esses gastos tendem a ser cada vez maiores.

Prevenção do Diabetes

Uma série de ensaios clínicos demonstrou o benefício de intervenções focadas em mudança dos hábitos de vida, em especial mudança de dieta e aumento de atividade física, para a prevenção do diabetes (17). No estudo de prevenção do diabetes da Finlândia (DPS, *Finnish Diabetes Prevention Study*) nenhum indivíduo de um grupo de alto risco (pré-diabetes caracterizada por tolerância diminuída à glicose), que alcançou quatro ou cinco das cinco metas propostas de estilo de vida, desenvolveu diabetes. As metas eram focadas principalmente em melhoria da dieta, perda de peso e aumento da atividade física, ou seja, possíveis de serem mantidas ao longo da vida (18). Nos Estados Unidos o programa de prevenção ao diabetes (DPP, *Diabetes Prevention Program*) comparou a eficácia e segurança de uma forte intervenção nos hábitos de vida com uma intervenção média ao estilo de vida associada ao uso de medicamento hipoglicêmico (metamorfin). Apesar do medicamento apresentar efeito preventivo, a intervenção no estilo de vida foi superior na redução do risco de diabetes (19).

Mesmo com diversas pesquisas e ensaios clínicos relatando que alterações no estilo de vida podem retardar e até mesmo impedir o desenvolvimento do diabetes tipo 2, conseguir implementar os programas de prevenção a nível populacional constituem um grande desafio às políticas públicas (17). Nos Estados Unidos, programas de intervenção adaptados do DPP foram implementados pelo CDC na criação do *National DPP (National Diabetes Prevention Program)*. A abordagem do *National DPP* consiste em intervenções semelhantes às aquelas aplicadas no DPP mas com custos menores, agindo em parceria com organizações da comunidade, seguros de saúde, sistemas de saúde e agências governamentais (19). Uma primeira avaliação do programa, 4 anos após o início do *National DPP*, apresentou resultados promissores, com 35.5% dos participantes atingindo a meta de redução de peso e 41.8% atingindo a meta de atividade física semanal, sendo que quanto mais tempo os participantes se mantinham no programa, melhor eram os resultados (20). A adesão a longo prazo dos participantes ao programa consiste em um dos principais desafios desse tipo de intervenção.

No Brasil ainda não existe um programa nacional oficial para prevenção do diabetes. No entanto, de acordo com o caderno de atenção básica (CAB) o sistema de saúde pública possui indicações para o rastreamento do diabetes no público-alvo proposto pela ADA, que consiste em indivíduos que, além de excesso de peso ($IMC > 25 \text{ kg/m}^2$) também apresente algum dos seguintes fatores de risco:

- História de pai ou mãe com diabetes;
- Hipertensão arterial ($>140/90 \text{ mmHg}$ ou uso de anti-hipertensivos em adultos);
- História de diabetes gestacional ou recém-nascido com mais de 4kg;
- Dislipidemia: hipertrigliceridemia ($>250 \text{ mg/dL}$) ou HDL-C baixo ($<35 \text{ mg/dL}$);
- Exame prévio de $HbA1c \geq 5.7 \%$, tolerância diminuída à glicose ou glicemia de jejum alterada;
- Obesidade severa;

- Síndrome de ovários policísticos;
- História de doença cardiovascular;
- Inatividade física;

Além destes, indivíduos com idade maior ou igual a 45 anos ou com risco cardiovascular moderado são automaticamente considerados público-alvo de risco para desenvolvimento de diabetes (21).

As recomendações do CAB para o tratamento do diabetes tipo 2 seguem a linha dos achados científicos e consistem na adoção de hábitos de vida saudáveis, com alimentação equilibrada, prática de exercícios físicos, moderação no uso de álcool e corte do tabagismo. Essas recomendações podem incluir ou não o uso de tratamento com medicamento, dependendo o caso, mas a base fundamental do tratamento são as mudanças de estilo de vida, as quais possuem suma importância no controle glicêmico.

Estatísticas nacionais que descrevam de forma mais detalhada no contexto brasileiro a carga do diabetes, como o excesso de mortalidade associada e o risco da população de desenvolver a condição ao longo da vida, podem incentivar o financiamento da criação de políticas públicas focadas na sua prevenção.

Diabetes no Contexto da Saúde Global

O diabetes tipo 2 é a forma de diabetes com maior prevalência, representando entre 87% e 91% dos adultos com diabetes em países de alta renda. De acordo com o IDF, a prevalência mundial de diabetes em adultos entre 20-79 anos era de 8.8% (425 milhões de pessoas) no ano de 2017, sendo 79% moradores de países de média e baixa renda. Se as tendências atuais se mantiverem, estima-se que em 2045 o número de adultos com diabetes chegue a 629 milhões (1). Diferentes métodos para diagnosticar o diabetes resultam em

variações importantes entre prevalências estimadas apenas por auto relato ou em conjunto com parâmetros laboratoriais, uma vez que a primeira abordagem não contabiliza indivíduos com hiperglicemia, mas sem diagnóstico. Em 2017, o IDF estimou que 50% (212.4 milhões) dos casos de diabetes em indivíduos entre 20-79 anos eram desconhecidos (1).

As estimativas do IDF, no entanto, possuem algumas limitações, como não considerar as diferentes definições de diabetes utilizadas pelas suas diversas fontes. Um estudo realizado pelo *Non Communicable Disease Risk Factor Collaboration* (NCD-RisC), incorporando medidas de ajustes para os diferentes estudos e metodologias de diagnóstico, estimou em 9% (IC95% 7.2-11.1) e 7.9% (IC95% 6.4-9.7) as prevalências de diabetes, ajustados para idade, em homens e mulheres respectivamente, no ano de 2014. O número de indivíduos com a doença, para o mesmo ano, foi estimado em 422 milhões, sendo 86 milhões na região leste e sul da Ásia, e em torno de 211 milhões residentes em apenas cinco países: China, Índia, Estados Unidos, Brasil e Indonésia (22).

Em vista do crescente fardo das doenças crônicas, em 2010 a organização mundial de saúde propôs uma série de metas para reduzir a carga destas até 2025, sendo uma das metas parar o crescimento da prevalência de diabetes em adultos (15). As tendências de prevalência mundial do diabetes foram estimadas pelo estudo do NCD-RisC com dados desde 1980 até 2014 e nenhum país teve um decréscimo estatisticamente significativo. O número de adultos com diabetes no mundo aumentou de 108 milhões em 1980 para 422 milhões em 2014, sendo 39.7% desse aumento devido ao aumento populacional e envelhecimento da população, 29.5% devido ao aumento da prevalência específica por idade e os 31.8% restantes devido a uma interação dos dois motivos anteriores. Mundialmente, se as tendências pós 2000 se mantiverem, a probabilidade de atingir a meta proposta pela ONU é menor que 1% para homens e apenas 1% para mulheres e, ainda, a prevalência de diabetes mundial ajustada por idade em 2025 será de 12.8% (IC95% 8.3 – 19.6) para homens e 10.4% (IC95% 7.1-15.1) em mulheres, resultando em mais de 700 milhões de adultos com diabetes (22).

Situação Brasileira

O Brasil vem melhorando cada vez mais os sistemas de vigilância e inquéritos nacionais de saúde, objetivando estudos que esclareçam os fatores de risco, a prevalência e a carga das doenças crônicas, entre elas o diabetes. De acordo com o IDF, para a América Central e América do Sul para o ano de 2017, foi estimado que 26 milhões de indivíduos vivem com diabetes, e que 2 em cada 5 pessoas possuíam diabetes não diagnosticado. Desses 26 milhões, o maior número de indivíduos com a doença encontra-se no Brasil: 12.5 milhões, o que representa uma prevalência de 8.1%. (1).

O projeto Global *Burden of Disease* (GBD) utiliza os dados brasileiros em conjunto com dados de mais 188 países e fornece estimativas valiosas sobre frequência, fatores de risco, morbidade e mortalidade das doenças em especial para países de média e baixa renda, nos quais tais estatísticas são de difícil obtenção (23). Pelas estimativas do GBD, a prevalência de diabetes no Brasil aumentou de 3.6% em 1990 para 6.1% (em torno de 12 milhões de adultos) em 2015. Acredita-se que entre 2010 e 2015 o número de indivíduos com a doença cresceu aproximadamente 450 mil por ano (2). Essa estimativa é consistente com a prevalência auto relatada de 6.2% de diabetes no Brasil em adultos acima de 18 anos em 2013, estimada pela Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) (3). As estimativas de prevalência pelo sistema de vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico (VIGITEL) para adultos de 18 anos de idade ou mais, também são semelhantes e concordam com a tendência mundial de crescimento, com a prevalência de diabetes estimada em 6.3% em 2010, crescendo para 6.9% em 2013 e 7.6% em 2017 (4).

Carga do Diabetes

A carga representada por uma doença pode ser expressa não só pela prevalência e incidência, mas também a partir do risco de desenvolver a doença ao longo da vida, dados de mortalidade, morbidade (anos vividos com incapacidade), anos de vida perdido ajustados por incapacidade (DALY) e perda, em anos de vida e expectativa de vida, decorrentes da doença.

A nível global, segundo o IDF, estima-se que 4 milhões de pessoas entre 20-79 anos morreram devido ao diabetes em 2017 e que aproximadamente metade destes tinham idade inferior 60 anos. Em 2015 o número de mortes associado ao diabetes era 5 milhões, com esse decréscimo sendo esperado devido as estimativas globais de diminuição na mortalidade por todas as causas (1). Dados publicados pelo GBD, estimam que em 2015 o diabetes foi responsável por 2.4% (IC95% 2.4-2.5) do total de mortes a nível global e por 4.2% (IC95% 4.1 - 4.3) do total de mortes no Brasil (23).

Para a maioria dos países desenvolvidos as estimativas mais sofisticadas sobre a carga do diabetes estão disponíveis a partir de estudos epidemiológicos e pesquisas com representatividade nacional. Esse não é o caso para o Brasil, assim como para a maioria dos países de média e baixa renda. Uma meta-análise focada no excesso de mortes ocasionado devido ao diabetes utilizou 97 estudos longitudinais e apenas dois não eram de países de alta renda (13). Apesar de institutos como o IDF e o GBD proverem estatísticas importantes a respeito da incidência do diabetes, mortalidade, anos de vida perdido, morbidade e DALY, no contexto de países em desenvolvimento esses resultados são em grande parte resultados de interpolações e extrapolações a partir de estatísticas demográficas nacionais, estudos em subpopulações locais e estudos em países considerados semelhantes. No entanto, cada país tem suas características étnicas, culturais, demográficas e de saúde pública.

Sendo assim, esforços para prover mais estatísticas nacionais sobre a carga do diabetes, e que sejam representativas da população, especialmente para países de baixa e média renda,

beneficia não apenas o próprio país, auxiliando no entendimento do problema na tomada de decisões em um contexto de saúde pública, como também beneficia o conhecimento global da doença.

Excesso de Morte devido ao Diabetes

O excesso de morte devido ao diabetes é o número de mortes, em um período de tempo, que poderia ter sido evitado se a taxa de mortalidade fosse igual entre indivíduos com e sem diabetes. Na Alemanha em 2010, foi estimado que 16.4% do total de mortes ocorreram devido ao excesso de mortalidade nos indivíduos com diabetes (24). De forma semelhante, nos Estados Unidos, entre 1999 e 2010, a proporção de mortes devido ao diabetes foi estimada em 11.8% (25).

No Brasil até o momento, as estatísticas de mortalidade devido ao diabetes se baseiam nas informações dos certificados de óbitos (5). E, apesar do Sistema de Informação de Mortalidade (SIM) ter melhorado nas últimas décadas (26), estimar a carga de mortalidade do diabetes a partir dos certificados de óbito é desafiador e consideravelmente menos sensível quando comparado com informações provenientes de pesquisas ou até mesmo dados administrativos (6). Mesmo quando as informações estão completas nos certificados de óbito, a definição de causa da morte é muitas vezes subjetiva e apenas uma condição pode ser indicada como causa principal da morte. Sendo assim, muitas vezes condições associadas ao diabetes, como doença cardiovascular ou renal, são escolhidas e a mortalidade devido ao diabetes tende a ser subestimada. Nesse contexto, análises baseadas em estudos prospectivos, que permitem um contraste direto no risco de morte entre indivíduos com e sem diabetes são capazes de prover estimativas mais apropriadas.

Lifetime Risk e Years of Life Lost

A estimativa de *lifetime risk* (risco ao longo da vida), quando calculada a partir do modelo 'Illness-death' (27,28), expressa a probabilidade de um indivíduo sem diabetes desenvolver a condição antes de uma determinada idade. Essa estimativa fornece uma perspectiva de risco única e de fácil compreensão, o que a torna especialmente importante no contexto de saúde pública e de comunicação entre médico e paciente (7,8). O cálculo de *years of life lost* (anos de vida perdido) compara a expectativa de vida de indivíduos com e sem diabetes em uma mesma idade, admitindo que aquele sem diabetes pode adquirir a condição em algum momento (9). Ambas estatísticas caracterizam formas mais significativas de descrever a carga do diabetes na população brasileira, indo além das estatísticas de prevalência e das de mortalidade baseada em certificados de óbitos.

Na prática, os cálculos de *lifetime risk* e *years of life lost* são construídos a partir da incidência de diabetes e das taxas de mortalidade de indivíduos com e sem diabetes para cada sexo e idade. Ou seja, se iniciarmos a coorte com indivíduos saudáveis aos 35 anos, essas estimativas descreveriam o comportamento dessa coorte conforme a mesma envelhece. Uma limitação usual desse método é que, apesar de o envelhecimento da coorte significar passagem dos anos, comumente são utilizadas estimativas de incidência e mortalidade constantes estimadas no ano inicial. Uma coorte de 35 anos iniciada no ano de 2011, por exemplo, deveria utilizar estimativas de incidência e mortalidade do ano 2016 para a idade 40 (29), no entanto a falta de dados torna difícil esse tipo de análise. Essa limitação muitas vezes é investigada com análises de sensibilidade, incorporando possíveis alterações das taxas ao longo dos anos.

Para o cálculo de *lifetime risk* o modelo 'Illness-death' se baseia na incidência acumulada ajustada para o risco competitivo de morte, ou seja, para cada idade a incidência está condicionada ao indivíduo não apenas estar livre da doença, mas também ter sobrevivido à morte por qualquer outra causa. Estimativas que não consideram o risco competitivo de morte

são denominadas de risco acumulado de diabetes que, por não depender das taxas de mortalidade, não sofre alterações em cenários com aumento da expectativa de vida e, por não considerarem a pequena proporção de indivíduos que sobrevivem até idades avançadas, fornece para essas idades estimativas de risco maiores do que aquelas de *lifetime risk* obtidas pelo modelo de *illness-death* (29).

As estimativas de *lifetime risk* e de *years of life lost* podem ser obtidas por métodos e fórmulas que, apesar de se basearem na mesma teoria de risco competitivo de morte, são um pouco diferentes daquelas do modelo 'illness-death' apresentadas nesse trabalho. Já foram descritos modelos de cadeia de Markov (30,31), onde incidência e taxas de mortalidade são as probabilidades de transição entre estados, e já foram propostos modelos para o contexto de doenças recorrentes, como casos seguidos de câncer primário (33) ou de fraturas (34).

Essas estimativas ainda não são amplamente utilizadas porém já foram calculadas para Estados Unidos, Austrália e Dinamarca (27,30,32). Entre países de média e baixa renda, apenas o México possui resultados publicados (31). Diferenças nas características culturais, étnicas, genéticas, no estilo de vida e na progressão da obesidade dificultam a generalização desses resultados para o contexto brasileiro. No entanto, utilizando os dados disponíveis hoje para o Brasil, a partir dos inquéritos populacionais, estatísticas demográficas nacionais e estudos prospectivos longitudinais, é possível adaptar os cálculos para obtenção dessas estimativas, ampliando de forma significativa o conhecimento da carga do diabetes na população brasileira.

Objetivos

Em análises de representatividade nacional, estimar:

1. O número de mortes no Brasil que poderiam ter sido evitadas se a mortalidade entre indivíduos com e sem diabetes fosse a mesma em 2013
2. A proporção do total de mortes que poderia ser atribuído ao diabetes no ano de 2013.
3. O risco de desenvolver diabetes ao longo da vida (*lifetime risk*), para os anos 2011 e 2016
4. Os anos de vida perdidos (*years of life lost*) devido ao diabetes, para os anos 2011 e 2016.

Método

Dados Utilizados

Para a realização desse trabalho foi necessário combinar estatísticas provenientes das seguintes fontes de dados:

1. ELSA-Brasil: Razão de taxas de mortalidade

O Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto (ELSA-Brasil) é um estudo de coorte multicêntrico em andamento, iniciado em 2008 e distribuído em seis centros investigativos (CIs) - instituições públicas de ensino superior e pesquisa, no nordeste, sudeste e sul do Brasil (35). O ELSA-Brasil conta com a participação voluntária de 15105 mil funcionários (ativos ou aposentados) dessas instituições, que no início do estudo tinham entre 35-74 anos. Até o momento foram realizadas a visita de linha de base, entre 2008-2010, a segunda visita de coleta de dados, entre 2012-2014, e a terceira visita aos centros de pesquisa, que iniciou em 2016 e foi finalizada em 2018. Ainda, anualmente os participantes são entrevistados via telefone para investigação dos desfechos de saúde de interesse, entre eles, óbito. Nesse estudo, utilizamos informações da linha de base e de óbito, tendo como data limite de seguimento julho/2018. Os dados do ELSA-Brasil são únicos no sentido de permitirem o acompanhamento de pessoas com e sem diabetes até o óbito, além de realizarem aferições laboratoriais de glicose de jejum, glicose pós 2h sobrecarga e hemoglobina glicada (36), permitindo a investigação da proporção de diabetes não diagnosticado em cada sexo e grupo de idade.

Para cada sexo e idade, considerando óbito o desfecho, diabetes auto referido pela pergunta “*Algum médico já lhe deu diagnóstico de diabetes?*” como a exposição principal e

ajustando para raça/etnia, nível educacional, renda per capita, fumo, hipertensão, IMC, circunferência da cintura e com termo de interação para idade e sexo, foi estimado a razão de taxas de mortalidade (RTM) por regressão de Cox, com tempo até o óbito medido em dias. A RTM estima quantas vezes a taxa de mortalidade dos indivíduos com diabetes é maior quando comparada com a taxa de mortalidade dos indivíduos sem diabetes.

2. PNS: Prevalência de Diabetes

A pesquisa nacional de saúde (PNS) é uma pesquisa realizada em 2013 de representatividade nacional brasileira com base domiciliar, excluídos os setores censitários especiais (quartéis, bases militares, alojamentos, acampamentos, embarcações, penitenciárias, colônias penais, presídios, cadeias, asilos, orfanatos, conventos e hospitais), e amostragem probabilística (3,37). Em cada domicílio, um indivíduo (≥ 18 anos de idade) foi selecionado, entre todos os adultos residentes daquele domicílio, para responder questões a respeito de morbidade e estilo de vida. Foram selecionados indivíduos com idade entre 35 e 80 anos e informação a respeito de diabetes auto referido pela pergunta “*Algum médico já lhe deu diagnóstico de diabetes?*”, resultando em uma amostra de 64308 participantes.

A prevalência de diabetes foi estimada por regressão logística para cada idade e sexo, com termo quadrático para idade. Todas estimativas calculadas a partir dos dados da PNS são ponderadas para considerar o plano complexo de amostragem, probabilidades de seleção e correção de não-respostas (3).

3. VIGITEL: Prevalência e Incidência de Diabetes

O sistema de vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico (VIGITEL) é uma pesquisa anual, que teve início em 2006, com objetivo de monitorar

a frequência e a distribuição de fatores de risco e proteção para doenças crônicas não transmissíveis em todas as capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal. A pesquisa é realizada com a população adulta (≥ 18 anos de idade) com amostra probabilística de linhas residenciais. Nos anos iniciais, as estimativas foram ponderadas por pesos de pós-estratificação baseados no Censo de 2000 e, posteriormente, no Censo de 2010 para compensar a cobertura desigual de linhas telefônicas e tornar os resultados representativos para a população brasileira (38).

Em todos os anos da pesquisa o diabetes foi estimado pela pergunta “*Algum médico já lhe deu diagnóstico de diabetes?*”. A prevalência de diabetes foi estimada por regressão logística para cada idade e sexo, com termo quadrático para idade. A mesma metodologia foi utilizada para o cálculo da incidência de diabetes, porém apenas os casos diagnosticados no último ano foram considerados, sendo estes definidos pela questão “*Com que idade você recebeu o diagnóstico de diabetes?*”. Essa pergunta está presente nas pesquisas de 2011 e 2016, sendo assim esses foram os dados utilizados.

Após excluídos os participantes com menos do que 35 anos e mais que 80 e com informação faltante quanto ao diagnóstico de diabetes, as amostras resultantes foram 37075 adultos em 2011 e 39867 em 2016 para as análises de prevalência. Para as análises de incidência foram também excluídos participantes com diabetes conhecida há mais de um ano, resultando em 33608 adultos em 2011 e 34262 em 2016.

4. IBGE: Mortalidade e Projeção Populacional

A partir dos dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (39) obtivemos, para cada sexo, idade e ano de interesse, a taxa de mortalidade da população brasileira, bem como a projeção do total populacional.

Calculando o Excesso de Morte devido ao Diabetes

Para estimar a carga da mortalidade na população brasileira, sem o uso dos certificados de óbitos, utilizamos as fórmulas propostas por Jacobs et al., 2017 (24). Esse método é relevante especialmente quando não possuímos um registro nacional que permita inferir a taxa de mortalidade separadamente em indivíduos com e sem diabetes. Os passos para esse cálculo são o seguinte:

1. Cálculo da Razão de Taxa de Mortalidade (RTM), para cada sexo s e idade i , entre indivíduos com vs. sem diabetes na população ELSA-Brasil.
2. A partir da taxa de mortalidade da população brasileira (M_t), da prevalência de diabetes (P) na população e da RTM calculada conseguimos estimar as taxas de mortalidade de indivíduos com (M_1) e sem (M_0) diabetes:

Sabendo que, para cada sexo s e idade i , $RTM(i, s) = \frac{M_1(i, s)}{M_0(i, s)}$ e que a M_t pode ser decomposta em M_1 e M_0 :

$$M_t(s, i) = P(s, i) \times M_1(s, i) + (1 - P(s, i)) \times M_0(s, i)$$

Que equivale à:

$$M_t(s, i) = P(s, i) \times M_1(s, i) + M_0(s, i) - M_0(s, i) \times P(s, i)$$

$$M_t(s, i) = P(s, i) \times (M_1(s, i) - M_0(s, i)) + M_0$$

$$M_t(s, i) = \left[\frac{P(s, i) \times (M_1(s, i) - M_0(s, i)) + M_0(s, i)}{M_0(s, i)} \right] \times M_0(s, i)$$

$$M_t(s, i) = \left[P(s, i) \times \left(\frac{M_1(s, i)}{M_0(s, i)} - 1 \right) + 1 \right] \times M_0(s, i)$$

$$M_t(s, i) = M_0(s, i) \times [P(s, i)(RTM(s, i) - 1) + 1]$$

Podemos então calcular a taxa de mortalidade de indivíduos sem diabetes (M_0):

$$M_0(s, i) = \frac{M_t(s, i)}{[P(s, i) \times (RTM(s, i) - 1) + 1]}$$

E, em seguida, a taxa de mortalidade de indivíduos com diabetes (M_1):

$$M_1(s, i) = RTM(s, i) \times M_0(s, i)$$

3. Aplicando M_1 e M_0 na população com diabetes, e comparando o número de mortos resultantes, conseguimos estimar o excesso de mortalidade ocorrido devido à diferença entre M_0 e M_1 . Para isso, a partir da prevalência de diabetes (P) e do total populacional N_t , para cada sexo s e idade i , calculamos o número de pessoas, no Brasil, com (N_1) diabetes:

$$N_1(s, i) = N_t(s, i) \times P(s, i)$$

A seguir, aplicamos M_1 e M_0 em N_1 , e estimamos o número de mortos (Nmt), entre indivíduos com diabetes, para cada sexo s e idade i , para cada taxa de mortalidade: M_1 (Nmt_1) e M_0 (Nmt_0), respectivamente:

$$Nmt_0(s, i) = N_1(s, i) \times \{1 - \exp(-M_0(s, i))\}$$

$$Nmt_1(s, i) = N_1(s, i) \times \{1 - \exp(-M_1(s, i))\}$$

4. O excesso de mortalidade (Emt) devido ao diabetes, para cada sexo s e idade i , foi então calculado como o número excedentes de mortes, nos indivíduos com diabetes, quando aplicamos M_0 , em comparação com M_1 :

$$Emt(s, i) = Nmt_1(s, i) - Nmt_0(s, i)$$

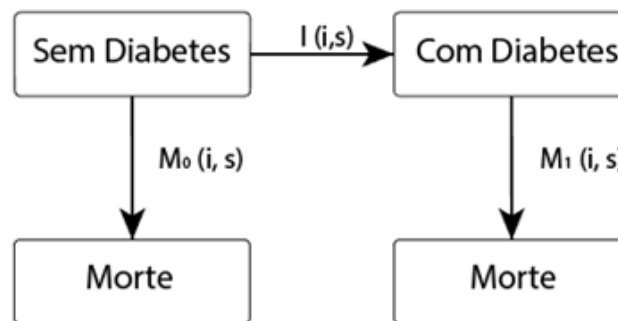
Isto é, é o número de mortes que poderia ter sido evitado, caso as taxas de mortalidade M_0 e M_1 fossem iguais.

5. A proporção de mortes atribuíveis ao diabetes (PAF), para cada sexo s e idade i , foi calculado dividindo o número de excedentes de mortes devido ao diabetes pelo número total de mortes na população:

$$PAF(s, i) = \frac{Emt(s, i)}{N_t(s, i) \times \{1 - \exp(-M_t(s, i))\}}$$

Calculando o Lifetime Risk e Years of Life Lost

O método que utilizamos para calcular o *lifetime risk* e o *years of life lost* se baseia no modelo illness-death (9,30,37) composto por três estados: Sem diabetes, com diabetes e morte. A transição entre os estados é dada pela incidência de diabetes e as taxas de mortalidade de indivíduos com e sem diabetes, de acordo com a figura abaixo:



Onde para cada sexo s e idade i :

$I(i,s)$ representa a taxa de incidência;

$M_0(i,s)$ representa a taxa de mortalidade de indivíduos sem diabetes;

$M_1(i,s)$ representa a taxa de mortalidade de indivíduos com diabetes;

1. Risco ao Longo da Vida (*Lifetime Risk*)

Assumindo que a pessoa permaneça saudável até a idade 35, o risco de desenvolver diabetes (*lifetime risk*) antes de determinada idade i (dado que a pessoa estará viva até a idade i) é calculado pela seguinte fórmula:

$$P_{35}(i) = \int_{35}^i I(t) \times \exp\left(-\int_{35}^t I(u) + M_0(u) du\right) dt$$

Onde:

$\int_{35}^i I(t) dt$ fornece a informação sobre incidência de diabetes acumulada entre 35 anos e a idade i .

$\exp\left(-\int_{35}^t I(u) + M_0(u) du\right)$ fornece a informação sobre incidência acumulada de diabetes e mortalidade acumulada entre 35 anos e a idade t , com t sendo imediatamente anterior a idade i . Isto é, representa aqueles que não desenvolveram diabetes e não morreram antes da idade i .

2. Anos de Vida Perdidos (*Years of Life Lost*)

A estimativa de *years of life lost* compara a expectativa de vida entre indivíduos da mesma idade que desenvolveram ou não diabetes, ou seja, com um limite de vida de 80 anos, para cada idade i , calculamos a diferença entre as funções de sobrevivência nesses dois estados:

$$YLL(i) = \int_i^{80} (S_0(t) - S_1(t)) dt$$

Onde:

$S_1(t)$ representa a função de sobrevivência, até 80 anos, daqueles com diabetes na idade i , isto é, podemos estimar os anos de vida esperados para o indivíduo viver com a doença a partir da fórmula:

$$\int_i^{80} S_1(i) = \int_i^{80} \exp\left(-\int_i^{80} M_1(u)du\right)$$

$S_0(t)$ representa a função de sobrevivência, até 80 anos, daqueles sem diabetes na idade i , considerando que eles podem adquirir diabetes ao longo da vida tendo, assim, a sua sobrevivência reduzida. Sendo assim, é calculado a partir da fórmula:

$$S_0(i) = \exp\left(-\int_i^{80} M_0(u)du\right) + \int_i^{80} I(x) \times \exp\left(-\int_i^x M_0(u) + I(u)du\right) dx \times \exp\left(-\int_x^{80} M_1(u)du\right)$$

Nessa expressão, o termo $\exp\left(-\int_i^{80} M_0(u)du\right)$ representa a expectativa de vida, até 80 anos, de um indivíduo sem diabetes na idade i e ao longo de toda vida, o termo $\int_i^{80} I(x) \times \exp\left(-\int_i^x M_0(u) + I(u)du\right) dx$ representa o risco acumulado de desenvolver diabetes na idade x , entre i até 80 e o termo $\exp\left(-\int_x^{80} M_1(u)du\right)$ representa a expectativa de vida, até 80 anos, caso a pessoa desenvolva diabetes na idade x .

3. Limite de Confiança

Para incorporar a incerteza de cada parâmetro utilizado nos cálculos de *lifetime risk* e *years of life lost* realizamos simulações a partir das distribuições dos mesmos (37). Isto é, a partir das suas distribuições, 1000 estimativas de razão de taxa de mortalidade, prevalência e incidência de diabetes foram simuladas. Os parâmetros fornecidos pelas estatísticas nacionais: mortalidade e tamanho populacional, foram mantidos os mesmos em todas as 1000 novas observações. Assim, a partir dos valores simulados para RTM e prevalência, foram calculados os valores de taxa de mortalidade para indivíduos com e sem diabetes.

A seguir, realizamos um bootstrapping de 100 amostras a partir dos 1000 valores simulados para taxas de mortalidade e incidência, sendo calculado, para cada sexo e idade, o *lifetime risk* e o *years of life lost* em cada uma das amostras. O limite de confiança para cada estimativa foi calculado a partir dos percentis 2.5th e 97.5th.

Referências

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 2017 [Internet]. International Diabetes Federation; 2017. Available from: http://diabetesatlas.org/IDF_Diabetes_Atlas_8e_interactive_EN/
2. Duncan BB, Schmidt MI, Ewerton Cousin, Moradi-Lakeh M, Passos VM de A, França EB, et al. The burden of diabetes and hyperglycemia in Brazil-past and present: findings from the Global Burden of Disease Study 2015. *Diabetol Metab Syndr* [Internet]. 2017 Dec [cited 2018 Nov 27];9(1). Available from: <http://dmsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13098-017-0216-2>
3. Iser BPM, Stopa SR, Chueiri PS, Szwarcwald CL, Malta DC, Monteiro HO da C, et al. Prevalência de diabetes autorreferido no Brasil: resultados da Pesquisa Nacional de Saúde 2013. *Epidemiol E Serviços Saúde*. 2015 Jun;24(2):305–14.
4. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. VIGITEL Brasil 2017: Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico [Surveillance of Risk and Protective Factors for Chronic Diseases, Vigitel, 2017] [Internet]. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_brasil_2017_vigilancia_fatores_riscos.pdf
5. Schmidt MI, Duncan BB, Ishitani L, da Conceição Franco G, de Abreu DMX, Lana GC, et al. Trends in mortality due to diabetes in Brazil, 1996–2011. *Diabetol Metab Syndr* [Internet]. 2015 Dec [cited 2018 Sep 15];7(1). Available from: <http://www.dmsjournal.com/content/7/1/109>
6. Saydah SH, Geiss LS, Tierney E, Benjamin SM, Engelgau M, Brancati F. Review of the performance of methods to identify diabetes cases among vital statistics, administrative, and survey data. *Ann Epidemiol*. 2004 Aug;14(7):507–16.
7. Feuer EJ, Wun L-M, Boring CC, Flanders WD, Timmel MJ, Tong T. The Lifetime Risk of Developing Breast Cancer. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 1993 Jun 2;85(11):892–7.
8. Edwards A. Explaining risks: turning numerical data into meaningful pictures. *BMJ*. 2002 Apr 6;324(7341):827–30.
9. Carstensen B. Epi: Years of Life Lost (YLL) to disease Diabetes in DK as example (2017). R package version 2.19. Available at <https://mran.microsoft.com/snapshot/2017-04-22/web/packages/Epi/vignettes/yll.pdf>.
10. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2010 Jan 1;33(Supplement_1):S62–9.
11. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. Brussels: International Diabetes Federation; 2015.
12. WHO | About diabetes [Internet]. WHO. [cited 2018 Nov 26]. Available from: http://www.who.int/diabetes/action_online/basics/en/index2.html
13. The Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes Mellitus, Fasting Glucose, and Risk of Cause-Specific Death. *N Engl J Med*. 2011 Mar 3;364(9):829–41.
14. Zimmet PZ, Magliano DJ, Herman WH, Shaw JE. Diabetes: a 21st century challenge. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014 Jan;2(1):56–64.
15. American Diabetes Association. Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2012. *Diabetes Care*. 2013 Apr 1;36(4):1033–46.
16. Rosa R, Nita ME, Rached R, Donato B, Rahal E. Estimated hospitalizations attributable to Diabetes Mellitus within the public healthcare system in Brazil from 2008 to 2010: study DIAPS 79. *Rev Assoc Médica Bras*. 2014 Jun;60(3):222–30.
17. Tuomilehto J, Schwarz P, Lindstrom J. Long-Term Benefits From Lifestyle Interventions for Type 2 Diabetes Prevention: Time to expand the efforts. *Diabetes Care*. 2011 May 1;34(Supplement_2):S210–4.

18. Lindstrom J, Louheranta A, Mannelin M, Rastas M, Salminen V, Eriksson J, et al. The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): Lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity. *Diabetes Care*. 2003 Dec 1;26(12):3230–6.
19. Albright A. The National Diabetes Prevention Program: From Research to Reality. 2015;7.
20. Ely EK, Gruss SM, Luman ET, Gregg EW, Ali MK, Nhim K, et al. A National Effort to Prevent Type 2 Diabetes: Participant-Level Evaluation of CDC's National Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care*. 2017 Oct;40(10):1331–41.
21. Ministério da Saúde. ESTRATÉGIAS PARA O CUIDADO DA PESSOA COM DOENÇA CRÔNICA - DIABETES MELLITUS. Vol. 36. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica; 2013. 160 p.
22. Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *The Lancet*. 2016 Apr;387(10027):1513–30.
23. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). GBD Compare [Internet]. [cited 2018 Sep 15]. Available from: <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare>
24. Jacobs E, Hoyer A, Brinks R, Kuss O, Rathmann W. Burden of Mortality Attributable to Diagnosed Diabetes: A Nationwide Analysis Based on Claims Data From 65 Million People in Germany. *Diabetes Care*. 2017 Dec;40(12):1703–9.
25. Stokes A, Preston SH. Deaths Attributable to Diabetes in the United States: Comparison of Data Sources and Estimation Approaches. Schooling CM, editor. *PLOS ONE*. 2017 Jan 25;12(1):e0170219.
26. Lima EEC de, Queiroz BL. Evolution of the deaths registry system in Brazil: associations with changes in the mortality profile, under-registration of death counts, and ill-defined causes of death. *Cad Saúde Pública*. 2014 Aug;30(8):1721–30.
27. Carstensen B, Kristensen JK, Ottosen P, Borch-Johnsen K, on behalf of the steering group of the National Diabetes Register. The Danish National Diabetes Register: trends in incidence, prevalence and mortality. *Diabetologia*. 2008 Dec;51(12):2187–96.
28. Brinks R, Hoyer A, Kuss O, Rathmann W. Projected Effect of Increased Active Travel in German Urban Regions on the Risk of Type 2 Diabetes. Zeeb H, editor. *PLOS ONE*. 2015 Apr 7;10(4):e0122145.
29. Ahmad AS, Ormiston-Smith N, Sasieni PD. Trends in the lifetime risk of developing cancer in Great Britain: comparison of risk for those born from 1930 to 1960. *Br J Cancer*. 2015 Mar;112(5):943–7.
30. Gregg EW, Zhuo X, Cheng YJ, Albright AL, Narayan KMV, Thompson TJ. Trends in lifetime risk and years of life lost due to diabetes in the USA, 1985–2011: a modelling study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014 Nov;2(11):867–74.
31. Meza R, Barrientos-Gutierrez T, Rojas-Martinez R, Reynoso-Noverón N, Palacio-Mejia LS, Lazcano-Ponce E, et al. Burden of type 2 diabetes in Mexico: past, current and future prevalence and incidence rates. *Prev Med*. 2015 Dec;81:445–50.
32. Magliano DJ, Shaw JE, Shortreed SM, Nusselder WJ, Liew D, Barr ELM, et al. Lifetime risk and projected population prevalence of diabetes. *Diabetologia*. 2008 Dec;51(12):2179–86.
33. Sasieni PD, Shelton J, Ormiston-Smith N, Thomson CS, Silcocks PB. What is the lifetime risk of developing cancer?: the effect of adjusting for multiple primaries. *Br J Cancer*. 2011 Jul;105(3):460–5.
34. Berry SD, Ngo L, Samelson EJ, Kiel DP. Competing Risk of Death: An Important Consideration in Studies of Older Adults: COMPETING RISK OF DEATH IN STUDIES OF OLDER ADULTS. *J Am Geriatr Soc*. 2010 Apr;58(4):783–7.

35. Aquino EML, Barreto SM, Bensenor IM, Carvalho MS, Chor D, Duncan BB, et al. Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): Objectives and Design. *Am J Epidemiol*. 2012 Feb 15;175(4):315–24.
36. Schmidt MI, Duncan BB, Mill JG, Lotufo PA, Chor D, Barreto SM, et al. Cohort Profile: Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Int J Epidemiol*. 2015 Feb 1;44(1):68–75.
37. Damacena GN, Szwarcwald CL, Malta DC, Souza Júnior PRB de, Vieira MLFP, Pereira CA, et al. The Development of the National Health Survey in Brazil, 2013. *Epidemiol E Serviços Saúde*. 2015 Jun;24(2):197–206.
38. Bernal RTI, Iser BPM, Malta DC, Claro RM, Bernal RTI, Iser BPM, et al. Surveillance System for Risk and Protective Factors for Chronic Diseases by Telephone Survey (Vigitel): changes in weighting methodology. *Epidemiol E Serviços Saúde*. 2017 Nov;26(4):701–12.
39. IBGE :: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [Internet]. [cited 2018 Sep 15]. Available from: <https://ww2.ibge.gov.br/home/default.php>

Resumo Artigo 1

Introdução: Os dados sobre a carga de mortalidade e o excesso de mortes atribuíveis ao diabetes são escassos e frequentemente pouco confiáveis, particularmente em países de baixa e média renda. Até o momento, as estimativas no Brasil são baseadas em atestados de óbito, que são de validade questionável. Dados de mortalidade epidemiológica são uma abordagem alternativa. Nós combinamos dados de coorte, juntamente com inquéritos populacionais e estatísticas nacionais para calcular o número absoluto de mortes que poderiam ter sido evitadas se a taxa de mortalidade entre pessoas com e sem diabetes fosse a mesma.

Métodos: A prevalência de diabetes foi estimada a partir do National Health Survey (PNS). A taxa de mortalidade para pessoas com e sem diabetes foi obtida usando a razão de taxas de mortalidade estimada a partir do ELSA-Brasil. O número absoluto de mortes associadas ao diabetes foi calculado como a diferença no número de mortes resultantes de cada taxa de mortalidade. A fração atribuível à população foi a proporção que as mortes devidas à diabetes representaram na morte total.

Resultados: Em 2013, 65,581 mortes, aproximadamente 9% de todas as mortes entre as idades de 35-80, poderiam ter sido evitadas se a taxa de mortalidade fosse a mesma entre aqueles com e sem diabetes conhecida. Se forem considerados casos de diabetes desconhecido, esse número sobe para 14%. Pelos certificados de óbitos, apenas 5% do total de morte apresentou diabetes como causa principal da morte e em 10.4% diabetes foi citado em qualquer linha do certificado.

Conclusões: Este é o primeiro estudo a respeito da carga de mortalidade por diabetes no Brasil com base em outros meios que não os atestados de óbito, os quais, como nossos resultados sugerem, subestimam a importância do diabetes. Pelos nossos resultados conseguimos concluir que a carga de mortalidade do diabetes é bastante alta no Brasil, especialmente quando se considera o diabetes não diagnosticado.

Resumo Artigo 2

Introdução: O risco ao longo da vida de desenvolver diabetes e os anos de vida perdidos devido à doença são formas intuitivas de caracterizar a carga de diabetes. Devido à dificuldade de encontrar dados adequados para obter essas estimativas, até agora a carga do diabetes na população brasileira de é baseada em sua maioria em dados de prevalência estimada a partir de inquéritos populacionais e de mortalidade baseado de atestados de óbito.

Métodos: Aplicamos o modelo *'illness-death'*. Para o cálculo do risco de vida, introduzimos no modelo a incidência de diabetes e a taxa de mortalidade da população não diabética específicas por idade e sexo. Nos anos de vida perdidos, que comparam a expectativa de vida das pessoas com e sem diabetes, nós também incluímos a taxa de mortalidade dos indivíduos com diabetes. Estimamos a incidência e prevalência do diabetes com base no sistema brasileiro de vigilância de fatores de risco usando dados de 2011 e 2016. Calculamos as taxas de mortalidade combinando a prevalência de diabetes, a mortalidade por todas as causas obtidas nas estatísticas nacionais e a razão de taxas de mortalidade entre indivíduos com e sem diabetes estimadas na população ELSA-Brasil.

Resultados: O risco de desenvolver diabetes, considerando indivíduos saudáveis aos 35 anos, foi maior em mulheres, enquanto os anos de vida perdidos foram maiores em homens. Os resultados foram bastante semelhantes entre os anos de 2011 e 2016. Para os dados de 2016, uma mulher de 35 anos tem um risco de 41,3% de desenvolver diabetes antes de atingir os 80 anos, nos homens esse risco é de 28%. Considerando uma expectativa de vida de 80 anos para aqueles sem diabetes, um homem diagnosticado com diabetes aos 35 anos perde 6.2 anos de vida, enquanto uma mulher perde 3.2 anos.

Conclusão: Esta abordagem gera estimativas de fácil compreensão que podem ser úteis na educação e na tomada de decisão em saúde. Nos estimamos que 1 em cada 4 homens adultos Brasileiros e mais de 40% das mulheres estão em risco de desenvolver diabetes ao longo da vida, e que, aqueles que são diagnosticados, dependendo da idade, vão sofrer uma perda considerável na sua expectativa de vida. Os grandes riscos e perdas que encontramos enfatizam a importância de políticas eficazes de prevenção.

Conclusões e Considerações Finais

Até o momento, a carga do diabetes no Brasil, assim como na maioria dos países de baixa e média renda, é descrita a partir de estimativas de prevalência, em sua grande maioria auto referida, e estimativas de mortalidade baseadas nas informações de certificados de óbito. Isso ocorre principalmente devido à falta de recursos e consequentemente limitado número de estudos epidemiológicos de representatividade nacional. Os inquéritos populacionais, tais como a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) e o sistema de vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico (VIGITEL) são importantes ferramentas para o conhecimento da carga de doenças crônicas no Brasil, no entanto eles são estudos transversais e não possuem vínculo com o sistema de informação de mortalidade (SIM), sendo assim o uso dos seus dados de forma isolada, aplicando métodos estatísticos convencionais, não nos permite estimar estatísticas mais sofisticadas.

O excesso de mortalidade atribuível ao diabetes estima o número de mortes que poderiam ser evitadas se a taxa de mortalidade entre indivíduos com e sem diabetes fosse igual. Essa estimativa até o momento não foi calculada para a população brasileira, sendo as principais informações nacionais de mortalidade do diabetes provenientes dos certificados de óbitos. Apesar da melhora no preenchimento dos certificados de óbito e na cobertura do sistema de informação de mortalidade, muitas vezes a informação desses certificados são subjetivas e tendem a subestimar a importância do diabetes como causa do óbito. Isso ocorre principalmente porque a maioria dos indivíduos com diabetes apresentam comorbidades e complicações e, no momento de preencher a causa da morte, as doenças renais ou cardiovasculares geralmente são escolhidas, fazendo com que a contribuição do diabetes muitas vezes não seja reconhecida.

Nesse cenário, o Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto (ELSA-Brasil), o qual acompanha participantes com e sem diabetes até o óbito, fornece dados importantes e necessários para uma análise epidemiológica de mortalidade do diabetes baseada em dados longitudinais. Apesar da população ELSA ser composta de funcionários públicos de universidades e institutos de pesquisa, com uma média de renda e educação maior que a população brasileira, além de uma maior proporção de indivíduos de etnia branca, quanto à proporção de diabetes auto referida, os resultados são similares àqueles dos inquéritos populacionais. Ainda, as análises realizadas nos dados ELSA para comparar a mortalidade nos indivíduos com e sem diabetes foram ajustadas para considerar não apenas o efeito de renda, nível educacional e etnia, mas também sexo, idade, fumo, IMC e obesidade central, de forma que o efeito do diabetes na mortalidade seja o mais adequado possível para permitir sua aplicabilidade na população brasileira.

No presente trabalho, conseguimos combinar os resultados provenientes do ELSA e da PNS, com estatísticas populacionais provenientes do SIM e do IBGE e, assim, estimar o número absoluto e a proporção de mortes que ocorreram no Brasil em 2013 e que podem ser atribuídas ao diabetes. Ainda, o estudo ELSA-Brasil estima diabetes não apenas auto referida, como também por exames laboratoriais, o que nos permitiu estimar a proporção de diabetes não diagnosticada e sua influência no excesso de mortalidade atribuível ao diabetes.

Nossos resultados demonstram que 65,581 mortes (9% do total de mortes em 2013) poderiam ter sido evitadas se a taxa de mortalidade entre indivíduos com e sem diabetes fosse a mesma. De acordo com as informações dos certificados de óbito, se considerarmos a causa principal, apenas 5% das mortes são devido ao diabetes, quase 50% menor do que encontramos. Se utilizarmos a informação de todas as linhas do certificado de óbito, ou seja, não apenas a causa principal, mas também todas as causas listadas como contribuintes ao óbito, temos que 10% das mortes relatam o diabetes,

sugerindo que, na ausência de dados epidemiológicos, é mais razoável estimar a mortalidade do diabetes a partir do certificado de óbito completo, e não apenas da causa principal. No entanto, se considerarmos a proporção estimada de diabetes não diagnosticada, a proporção de mortes devido ao diabetes chega a 14% do total de mortes, sugerindo que a carga de mortalidade do diabetes pode ser ainda maior.

A prevalência de diabetes auto referida foi consistentemente maior em mulheres do que em homens, enquanto tanto a mortalidade total, quanto a razão de taxas de mortalidade entre indivíduos com e sem diabetes foi maior em homens. A carga de mortalidade estimada com uso dos dados da coorte foi maior nos homens (44,591 mortes devido ao diabetes, representando 10.5% do total de mortes em 2013) do que nas mulheres (20,990 mortes, 7.2%). No entanto, quando consideramos a proporção estimada de casos não diagnosticados, a razão de taxa de mortalidade entre indivíduos com e sem diabetes fica muito semelhante entre os sexos. Nesse cenário, apesar do número absoluto de mortes atribuível ao diabetes ainda ser maior em homens (58,228 em contraste com 44,122 de mortes em mulheres), a proporção de mortes que esses números representam no total é mais elevada em mulheres (15%), do que nos homens (13.7%). Isso ocorre pois, devido a menor diferença na razão de taxas de mortalidade entre indivíduos com e sem diabetes, o excesso de mortalidade entre indivíduos com diabetes é semelhante entre homens e mulheres, no entanto, a maior prevalência de diabetes nas mulheres faz com que o número de mortos entre as mulheres com diabetes represente uma fração maior do total de mortes. O mesmo comportamento ocorre nas mortes devido ao diabetes relatados nos certificados de óbito, sendo a proporção de mortes atribuíveis ao diabetes sempre maior nas mulheres do que em homens.

Uma possível causa para a maior prevalência de diabetes auto referida em mulheres é o fato de que as mulheres tendem a procurar mais os serviços de saúde, obtendo assim o diagnóstico de diabetes mais frequentemente do que os homens. A

proporção de diabetes não diagnosticada estimada pela população ELSA foi semelhante entre homens e mulheres, no entanto, a população ELSA tem mais acesso à serviços de saúde que a população brasileira. Sendo assim, essa é uma importante limitação do nosso estudo e é possível que os nossos resultados, que já mostram uma carga de mortalidade do diabetes importante, possam estar subestimando o fardo real da doença, especialmente entre os homens. Mesmo com limitações, resultados a respeito da carga de mortalidade do diabetes de representatividade nacional e que não dependam de certificados de óbitos são raros em países de baixa e média renda e são inéditos para a população brasileira, e não apenas eles fornecem mais informações a respeito da atual epidemia de diabetes e obesidade, como também enfatizam a importância e necessidade de um maior esforço por parte do governo e sociedade em ações para combatê-la.

Além da análise de carga de mortalidade do diabetes não baseada em certificados de óbitos, existem atualmente outras estatísticas que além de serem mais sofisticadas que estimativas de prevalência e mortalidade tradicionais, ainda fornecem uma perspectiva de risco única e de fácil compreensão. O risco ao longo da vida de desenvolver diabetes (*lifetime risk*) e os anos de vida perdidos devido ao diabetes (*years of life lost*) são exemplos dessas estatísticas e, justamente por serem de fácil interpretação em uma perspectiva do indivíduo, são especialmente importantes no contexto de saúde pública e de comunicação entre paciente e profissionais da saúde. Estimativas de *lifetime risk* e *years of life lost* estão disponíveis para diversos países desenvolvidos, no entanto, novamente devido a recursos e dados adequados elas são raras para países de baixa e média renda.

Os cálculos de *lifetime risk* e *years of life lost* são construídos a partir da incidência de diabetes e das taxas de mortalidade de indivíduos com e sem diabetes. As taxas de mortalidade utilizadas foram novamente àquelas estimadas pelos dados do ELSA-Brasil. E para estimar a incidência de diabetes auto referido utilizamos os dados do VIGITEL dos

anos de 2011 e 2106. Apesar do VIGITEL ser um inquérito telefônico transversal, nesses dois anos o questionário continha a pergunta 'Com que idade você foi diagnosticado com diabetes', permitindo que considerássemos casos incidentes, aqueles que tinham ocorrido apenas no último ano. Os dados do VIGITEL tiveram resultados de prevalência auto referida semelhantes aos da PNS e observamos nas estimativas de incidência o mesmo comportamento quanto à diferença entre os sexos, com resultados consistentemente mais altos entre as mulheres, resultado esse que provavelmente também está sendo enviesado pela subestimação do diagnóstico de diabetes entre os homens.

De acordo com as nossas estimativas, e com base nos dados de 2016, uma mulher saudável aos 35 anos possui um risco de 41.3% de desenvolver diabetes antes de chegar aos 80 anos. Esse risco é de 28% para homens. Os resultados utilizando dados de 2011 são semelhantes (42.4% mulheres e 26.8% homens). Os anos de vida perdidos devido ao diabetes, no entanto, foram maiores em homens. Com base nos dados de 2016, e considerando uma expectativa de vida de 80 anos, um homem diagnosticado com diabetes aos 35 anos de idade perde 6.2 anos de vida quando comparado com um homem sem diabetes aos 35 anos, considerando que esse homem sem diabetes pode vir a desenvolver a doença em algum momento do restante da sua vida e ter, assim, a sua expectativa de vida diminuída. Para uma mulher diagnosticada com diabetes aos 35 anos a estimativa de perda é de 3.2 anos. Os resultados utilizando os dados de 2011 foram novamente semelhantes, sendo 6.8 e 3.5 os anos de vida perdidos para um homem e uma mulher diagnosticado com diabetes aos 35 anos, respectivamente.

De acordo com a maior incidência de diabetes auto referida e menor mortalidade em mulheres, a estimativa de anos de vida vividos com diabetes também foi maior entre mulheres do que homens. Com base nos dados de 2016, o número de anos esperado de vida para uma mulher diagnosticada com diabetes aos 35 anos é de 37.8 anos, enquanto

para um homem diagnosticado na mesma idade é de 31.6 anos. Utilizando os dados de 2011 essas estimativas foram 37.0 e 30.2 anos para mulheres e homens respectivamente.

Nossas estimativas para as mulheres se assemelham àquelas descritas para outros países, sendo que todos que possuem resultados para essas estatísticas são países desenvolvidos, a exceção do México. No entanto, elas são consistentemente menores para homens, o que novamente sugere nossa subestimação de casos de diabetes auto referidos na população masculina. É interessante observar que os nossos resultados são mais semelhantes aos resultados de países desenvolvidos do que àqueles relatados para o México. A epidemia de diabetes no México é conhecida por ser consideravelmente mais elevada, e as melhorias de qualidade e do acesso aos serviços públicos de saúde pode estar relacionada com as estimativas mais favoráveis no Brasil. No entanto, ainda faltam estudos representativos de outros países de baixa e média renda para podermos entender onde o Brasil se posiciona em um contexto global.

Outra limitação da nossa análise foi considerar que a incidência de diabetes e as taxas de mortalidade se mantinham constantes com o passar do tempo, ou seja, que um indivíduo com 35 anos em 2011, quando chegasse aos 40 anos seria exposto às mesmas estimativas de 2011 e não àquelas de 2016. Por isso, fizemos uma análise de sensibilidade calculando, a partir das diferenças entre a incidência de diabetes e as taxas de mortalidade dos anos 2011 e 2016, qual seria a alteração anual esperada, e então aplicando as estimativas de 2011 para um indivíduo de 35, de 2012 para um indivíduo de 36, e assim sucessivamente até aplicar as estimativas de 2055 para um indivíduo de 79 anos. Nesse cenário com incidência e taxas de mortalidades dinâmicas, onde a incidência diminuiu com o passar do tempo para os mais jovens e aumenta para os mais velhos e a mortalidade diminuiu com o passar do tempo para todas as idades, o *lifetime risk* de desenvolver diabetes, a partir dos 35 e antes dos 80 anos, chegou a 60% e 36%, o *years of life lost* de um indivíduo diagnosticado aos 35 anos diminuiu para 2 e 5 anos e os anos de vida esperados

de um indivíduo diagnosticado aos 35 anos viver com diabetes aumentou para 40.4 e 35.1, para mulheres e homens, respectivamente.

Apesar das limitações desse estudo, especialmente quanto aos dados disponíveis, o esforço dispendido para combinar dados e adaptar os modelos de estimação do excesso de mortalidade, *lifetime risk* e *years of life lost* para o contexto brasileiro trouxe resultados importantes para estendermos a compreensão da carga do diabetes no Brasil e no mundo, uma vez que fornece informações até então raras para países de baixa e média renda. No contexto brasileiro, esses resultados podem ter grande uso nos processos de tomada de decisão, salientando a importância de políticas públicas de prevenção, especialmente quando analisamos a expectativa de vida dos indivíduos com diabetes e como ela aumenta quando consideramos o cenário dinâmico, uma vez que o aumento da incidência do diabetes, a redução na mortalidade e o consequente aumento dos anos vividos com a doença representam um maior tempo de uso dos serviços públicos de saúde para tratar as morbidades e complicações relacionadas ao diabetes.

Nossos resultados podem estimular os indivíduos a procurar os serviços de saúde: os altos riscos encontrados de desenvolver diabetes ao longo da vida podem ser utilizados para aumentar a conscientização sobre a importância do monitoramento glicêmico periódico; os anos estimados de vida perdidos podem estimular aqueles que correm risco de desenvolver a doença a aderir aos programas de prevenção para evitar a progressão para o diabetes. Hoje, no Brasil, a principal estratégia para prevenir o diabetes é identificar e acompanhar indivíduos de alto risco, implementando medidas de mudança de dieta e estilo de vida. Embora esse tipo de programa de prevenção seja conhecido por reduzir a progressão para o diabetes, no Brasil as disparidades entre as regiões são um desafio e as estratégias com abrangência populacional, por possuírem um alcance maior, deveriam ao menos ser implementadas como complementos à prevenção. O Brasil teve muitas iniciativas de programas populacionais de saúde nutricional, mas a falta de financiamento

por parte do governo não permitiu que esses programas atingissem seus objetivos. Esperamos que esses resultados adicionem informações úteis sobre o ônus do diabetes e ajudem na discussão sobre a restauração e implementação de programas de prevenção que foquem na promoção da saúde geral e na prevenção da obesidade, facilitando o acesso a alimentos mais saudáveis, melhorando o ambiente para estimular atividade física e regulação, através de impostos e incentivos econômicos, a qualidade nutricional dos alimentos disponíveis.

Assim, nosso trabalho de produzir melhorias na descrição da carga do diabetes no Brasil nos permite concluir:

- A carga de mortalidade por diabetes com base nas certidões de óbito é subjetiva e subestima o real problema. Um alto excesso de mortalidade foi observado ao usar diabetes autor referido, e quando consideramos o diabetes não diagnosticado, esse número foi ainda maior.

- Embora a carga de diabetes no Brasil já seja alta atualmente, a falta de melhora na incidência e prevalência, juntamente com a redução geral da mortalidade nos últimos anos, resultará em um problema ainda maior no futuro. O aumento nos anos vividos com diabetes representará um custo maior não só na qualidade de vida das pessoas que vivem mais com morbidade e complicações associadas, mas também no serviço de saúde público e privado que terá que alocar seus recursos para tratar essas morbidades e complicações.

- É importante usar todos os dados disponíveis para produzir estimativas de qualidade sobre a carga do diabetes, para que possamos aumentar a conscientização sobre a importância do monitoramento glicêmico periódico, estimular indivíduos de alto risco a aderir a um estilo de vida mais saudável para prevenir a progressão para diabetes e defender investimentos em políticas de prevenção abrangentes.